

DOCUMENTO DE
RECOMENDACIONES
SOBRE EL USO DE LAS
INSTILACIONES
ENDOVESICALES DE ÁCIDO
HIALURÓNICO EN EL SÍNDROME
DE DOLOR VESICAL

2021

GRUPO DE UROLOGÍA FUNCIONAL, FEMENINA Y URODINÁMICA
(GUFFU)

ISBN: 978-84-09-32009-7

Con el auspicio de



Con el patrocinio de



Contenido

1. Equipo de desarrollo de las Recomendaciones.....	3
2. Definición del síndrome de dolor vesical.....	4
3. Prevalencia del Síndrome de dolor vesical.....	5
4. Tratamiento del Síndrome de Dolor Vesical.....	7
4.1. Manejo Conservador.....	7
4.1.1.Rehabilitación y Fisioterapia.....	7
4.1.2.Psicoterapia.....	7
4.2. Tratamiento Farmacológico.....	8
4.2.1.Antihistamínicos.....	8
4.2.2.Antidepresivos.....	8
4.2.3.Inmunosupresores.....	8
4.2.4.Pentosan Polisulfato de Sodio.....	8
4.3. Instilaciones endovesicales.....	8
4.3.1.Glucosaminoglicanos.....	9
4.3.2.Anestésicos Locales.....	9
4.3.3.Dimetilsulfóxido (DMSO).....	9
4.4. Tratamientos Invasivos.....	9
4.4.1.Hidrodistensión Vesical bajo Anestesia.....	9
4.4.2.Toxina Botulínica.....	10
4.4.3.Tratamiento endoscópico.....	10
4.4.4.Bloqueo Neuromuscular.....	10
4.4.5.Cirugía.....	10
5. Recomendaciones del Grupo de Expertos sobre el uso de las instilaciones ENDOvesicales con Ácido hialurónico EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DOLOR VESICAL... 10	10
5.1. Evidencia Científica y su lugar en las Guías Clínicas.....	12
5.2. Recomendaciones según la Evidencia Científica.....	13
5.3. Recomendaciones del Grupo de Expertos.....	13
6. Anexo I: Cuestionario Bladder Pain/Interstitial Cystitis-Symptom Score (BPIC-SS), versión española validada ⁶⁵	16
7. BIBLIOGRAFÍA.....	17

1. EQUIPO DE DESARROLLO DE LAS RECOMENDACIONES

Coordinadora:

Blanca Madurga Patuel. Coordinadora del Grupo de Urología Funcional, Femenina y Urodinámica (GUFFU) de la Asociación Española de Urología (AEU). Servicio de Urología. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Autores:

Raquel González-López. Servicio de Urología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid.

Luis Resel Folkersma. Servicio de Urología. Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid.

Gabriel Machado Fernández. Servicio de Urología. Hospital Universitario de Cáceres.

José María Adot Zurbano. Servicio de Urología. Complejo Asistencial Universitario de Burgos.

Coautores:

Miguel Ángel Bonillo. Servicio de Urología. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Raúl Vozmediano Chicharro. U.G.C. de Urología. Hospital Regional Universitario de Málaga.

Carmen Zubiaur Líbano. Servicio de Urología. Hospital Universitario de Basurto. Bilbao.

Conflicto de intereses:

Esta guía de recomendaciones ha contado con la financiación externa de Laboratorios Fidia Farmacéutica. Los patrocinadores no han influido en su elaboración.

La coordinadora, los autores y los coautores de estas recomendaciones han declarado la ausencia de conflictos de intereses.

2. DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE DOLOR VESICAL

Según la Sociedad Internacional para el estudio del Síndrome del Dolor Vesical (International Society for the Study of Bladder Pain Syndrome o ESSIC), el SDV se define como la presencia de dolor pélvico, presión o malestar de más de 6 meses de duración, percibido como relacionado con la vejiga y acompañado de, al menos, otro síntoma urinario, como la frecuencia miccional aumentada o la urgencia, en ausencia de infección u otra patología¹. La duración mínima de los síntomas requerida para el diagnóstico varía según las distintas sociedades.

En este contexto, la cistitis intersticial (CI) es una de las patologías más fascinantes del campo de la Urología Funcional. Descrita en el siglo XIX, representa uno de los mayores retos de la Urología, en cuanto a su diagnóstico y tratamiento. En la actualidad, reconocemos que la CI se debe englobar dentro del síndrome de dolor vesical (SDV) como una entidad particular dentro de este grupo sindrómico tan complejo y en el que se aglutinan diferentes cuadros clínicos cuyo tratamiento va a diferir notablemente del de la CI. La Asociación Europea de Urología (EAU) desaconseja la utilización del término CI para denominar genéricamente a este grupo de pacientes.

Existen diversas teorías que establecen que el origen de esta enfermedad puede estar relacionado con una inflamación crónica de la mucosa vesical secundaria a una agresión mantenida, a la pérdida de la capa de protección de glucosaminoglicanos, o a la alteración nerviosa de los receptores vesicales, manteniéndose en el momento actual como una enfermedad de origen desconocido.

Por este motivo, las pruebas diagnósticas van dirigidas a excluir de forma razonable las distintas patologías que pueden producir dolor a nivel vesical, siendo por tanto el SDV un diagnóstico de exclusión. A pesar de esto, distintas guías clínicas orientan a la realización de un diagnóstico basado en la presencia de síntomas y la elevada puntuación en cuestionarios validados. Solo con esto se podría establecer el diagnóstico del cuadro y comenzar el tratamiento. Otras guías clínicas, sin embargo, recomiendan la realización de una cistoscopia para la mejor caracterización del SDV, ya que de este modo se puede llegar al diagnóstico de CI¹⁻⁵.

La CI se caracteriza de forma particular dentro del SDV por la aparición de lesiones de Hunner durante la distensión vesical. Aunque algunas sociedades científicas mantienen las glomerulaciones como parte del cuadro de CI, sólo las lesiones de Hunner tiene vigencia en el momento actual para el diagnóstico. Tradicionalmente, se estima que el porcentaje de pacientes que presentan lesiones de Hunner en la cistoscopia se sitúa cerca del 10-15%⁶. Sin embargo, publicaciones de grupos japoneses estiman la presencia de lesiones de Hunner cercanas al 30%⁷, lo cual podría poner en duda la posibilidad del diagnóstico exclusivamente clínico del SDV.

La fenotipificación de los pacientes con SDV es uno de los modelos diagnóstico-terapéuticos más empleados en la actualidad⁸. Mediante la clasificación de los pacientes en distintos subgrupos, se personaliza la atención y se focaliza el tratamiento en el dominio más afectado en cada paciente. Así, se establece la clasificación "UPOINTS", por sus siglas en inglés, que comprende los dominios urológico, psicológico, órgano-específico, infeccioso, neurológico, musculoesquelético y sexual, respectivamente. El abordaje específico de cada uno de estos aspectos será fundamental en el manejo de cada paciente, permitiendo un tratamiento integral y multidisciplinar, que mejore los resultados terapéuticos.

3. PREVALENCIA DEL SÍNDROME DE DOLOR VESICAL

Existe gran variabilidad en la prevalencia publicada en la literatura acerca de esta enfermedad debido a la definición imprecisa, la falta de unos criterios diagnósticos homogéneos y la confusión existente respecto a su etiología y fisiopatología. Como se ha descrito anteriormente, se ha producido una evolución histórica en el concepto de este síndrome tan complejo, conocido como síndrome de dolor vesical (SDV), que engloba a la cistitis intersticial (CI) y que forma parte del dolor pélvico crónico (DPC). El proceso descrito por Physick en 1808⁹, como una inflamación vesical con lesiones ulcerosas, ha evolucionado hasta denominarse Síndrome de Dolor Vesical gracias al consenso alcanzado en 2015, término que se mantiene hasta la actualidad¹⁰.

Es tal la relevancia del SDV que el 17 de octubre se ha constituido como el día mundial contra el dolor desde 2004, por iniciativa de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Asociación Internacional de Estudio del Dolor (IASP) y la Federación Europea del dolor (EFIC).

Las patologías más prevalentes que cursan con dolor crónico en España son las siguientes:

- Dolor lumbar: 14,8% en mayores de 20 años¹¹
- Dolor neuropático: 32,8%¹²
- Dolor musculoesquelético: 21%¹³
- Artrosis: Más del 50% de la población mayor de 65 años¹⁴

Se estima que el coste económico que supone el dolor crónico en España es del 2,5% del PIB, aproximadamente 15.000 millones de euros¹⁵. En España, el dolor crónico afecta a aproximadamente al 18% de la población y su intensidad se considera entre moderada e intensa en el 12% de los casos¹⁶.

En lo que respecta al DPC, en un estudio realizado en Europa en 2004 se observó que un 19% de los adultos tenían un dolor de intensidad moderada a severa¹⁷. Pero la realidad es que la prevalencia del SDV publicada presenta un amplio rango, entre 0,06-30%^{17,18}. Algunos estudios europeos realizados sobre la CI estiman una prevalencia de 8-16 casos por cada 100.000 habitantes¹⁹⁻²². En un estudio posterior realizado en Finlandia, la prevalencia estimada fue de 300/100.000 en mujeres²³. En Estados Unidos, se estima que la prevalencia podría superar el 0,5% de la población adulta²⁴.

Estas cifras generan una confusión evidente acerca de la verdadera prevalencia de esta compleja enfermedad. El problema es que se han realizado los estudios utilizando diferentes metodologías, basadas principalmente en cuestionarios rellenados por los pacientes, la sintomatología clínica o el diagnóstico médico (Figura 1)¹.

Prevalencia estimada SDV/CI en EEUU

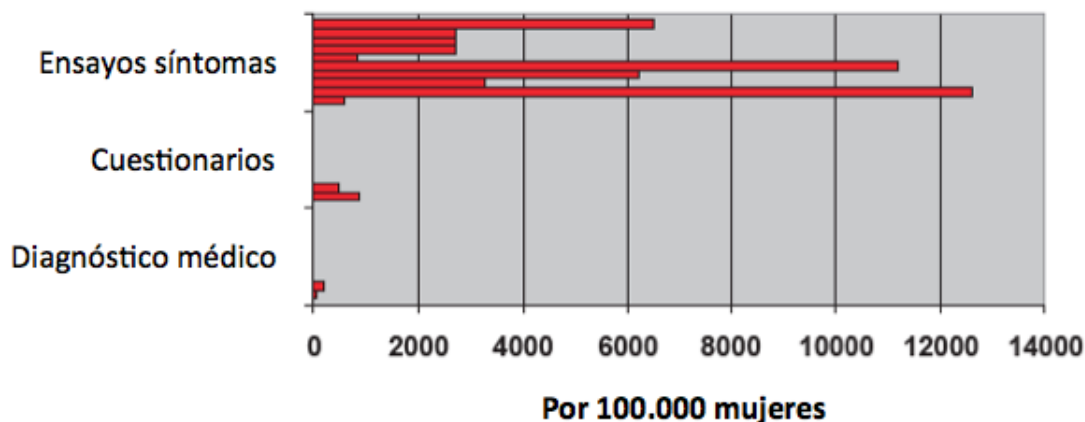


Figura 1: Diferencias en la prevalencia del SDV/CI según los diferentes métodos empleados¹.

La prevalencia global en Estados Unidos, basada en cuestionarios completados por los pacientes, varía entre 0,5-0,85%²⁴⁻²⁶. Hay que tener cierta cautela con estos datos, por la probable inseguridad de los propios pacientes al recordar estos síntomas o por la confusión con otros síntomas relacionados con el dolor asociado a otros órganos.

En teoría, la prevalencia observada teniendo en cuenta el diagnóstico médico sería la más exacta, porque se basa en unos criterios diagnósticos concisos y claros. En un estudio realizado por Bade et al. en Holanda¹⁹, basado en el diagnóstico histológico de presencia de células plasmáticas, la prevalencia registrada fue de 8-16/100.000 mujeres. Sin embargo, en otro estudio en Estados Unidos en el que se registraba la práctica clínica de 65 urólogos, la prevalencia observada fue del 2,8%²⁷. La principal limitación de estos estudios es que pueden subestimar la prevalencia del SDV, porque no identifican a aquellos pacientes que presentan otros síntomas y que todavía no han llegado a un diagnóstico.

Los estudios basados en la recopilación de síntomas que sugieren SDV son un método más sensible para determinar su prevalencia. Lifford y Curhan observaron una prevalencia del 1,7% en mujeres menores de 65 años, que se incrementaba al 4% cuando eran mayores de 80 años¹⁸. Este hallazgo sugiere que la prevalencia del SDV probablemente se incremente con la edad. En el estudio realizado en Finlandia, la prevalencia registrada inicialmente fue del 0,68%, pero se redujo al 0,3% cuando los datos fueron revisados²³. Berry et al. emplearon dos definiciones para estimar la prevalencia de SDV/CI en 131.691 mujeres adultas. La prevalencia observada utilizando la definición de alta sensibilidad fue del 6,5%, pero cuando utilizaban la definición de alta especificidad se reducía al 2,7%²⁸.

Hay un claro predominio del sexo femenino, con una proporción de 5:1, y no hay diferencias en cuanto a las razas y etnias^{21,28,29}. La prevalencia en el varón podría estar infravalorada, por la atribución de la sintomatología a la presencia de hiperplasia benigna de próstata (HBP).

Es evidente que, con esta gran variabilidad de los datos observada en los estudios, es muy difícil estimar con seguridad la prevalencia de esta enigmática enfermedad. No existe un método estandarizado para estudiarla y los criterios diagnósticos varían con el tiempo, pero, aun así, se sospecha que la prevalencia global está infraestimada.

4. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DOLOR VESICAL

Existen múltiples líneas de tratamiento para el SDV, escalonadas progresivamente en función de su agresividad. Las diferentes guías clínicas definen varias líneas de tratamiento, que no siempre coinciden entre sí, ni se utilizan con el mismo grado de recomendación. Sin embargo, existe un consenso generalizado en el tratamiento de la CI, mediante la ablación de las lesiones de Hunner siempre que se detecten, ya que el alivio de la sintomatología dolorosa ha sido demostrado en múltiples estudios^{5,30}. Sin embargo, la recurrencia del dolor se encuentra casi garantizada, por lo que el tratamiento de la CI debe realizarse de forma multimodal, apoyándose en la administración de medicación oral y endovesical que pueda prolongar la duración del efecto de la intervención.

Es fundamental el tratamiento rehabilitador de las disfunciones de la musculatura del suelo pélvico (MSP). Hasta el 85% de los SDV asociarán una alteración, habitualmente en forma de cuadro miofascial, que dificultará la mejoría del SDV cuando el tratamiento vaya exclusivamente dirigido a la vejiga⁶.

El tratamiento multimodal mejorará los resultados de cualquier tratamiento aislado. Así, es recomendable el abordaje de estos pacientes desde grupos de trabajo multidisciplinarios, en los que se encuentren representadas las distintas especialidades: Urología, Ginecología, Unidad del Dolor, Rehabilitación, Psiquiatría, Digestivo y Cirugía General. Estas unidades abordarán de forma integral el tratamiento, cubriendo todos los aspectos requeridos por esta patología tan compleja.

4.1. Manejo Conservador

4.1.1. Rehabilitación y Fisioterapia

Existe evidencia de que la hipertonía de la MSP, demostrada, entre otras técnicas, por resonancia magnética, puede contribuir e incrementar los síntomas en los pacientes con SDV, como parte de una disfunción del suelo pélvico³¹. Se ha demostrado que la rehabilitación de la MSP puede mejorar los síntomas aumentando el flujo linfático y la elasticidad muscular.

FitzGerald et al. comparan la rehabilitación de la MSP supervisada o no, observando una mejoría sintomática en el 59% en las pacientes que recibieron terapia especializada, frente a un 26% en las pacientes no supervisadas³². Sin embargo, no se observó diferencia significativa en la mejoría de la calidad de vida, lo que sugiere que la rehabilitación de la MSP puede ser insuficiente como monoterapia para el control de los síntomas del SDV. Cuando se consigue localizar el punto gatillo del dolor, la combinación de infiltración con anestésicos y rehabilitación parece tener mejores resultados, con mejorías de hasta un 72% de los síntomas³³. Deben evitarse los ejercicios de Kegel, ya que pueden empeorar los síntomas².

4.1.2. Psicoterapia

En cuanto al SDV, existe una evidencia controvertida de que las terapias conductuales mejoren la percepción del dolor y la calidad de vida en estos pacientes⁵.

En la intervención psicológica, es crucial el papel del médico, cuya labor terapéutica está estrechamente relacionada con una información ordenada y empática hacia el

Documento de Recomendaciones sobre el Uso de las Instilaciones Endovesicales de Ácido Hialurónico en el Síndrome de Dolor Vesical

paciente. Esta información puede tranquilizarlo, actuando a través de la anamnesis sobre los aspectos más mentales de la etiopatogenia del dolor, en la medida de lo posible. Estos pacientes pueden beneficiarse de la instrucción en técnicas de relajación y control del estrés, que les ayude a mejorar el impacto que éste tiene sobre la intensificación en la percepción del dolor³⁴.

4.2. Tratamiento Farmacológico

4.2.1. Antihistamínicos

La presencia de mastocitos en el urotelio de la vejiga de los pacientes con SDV ha llevado a plantear la teoría de que la liberación de histamina podría ser responsable de parte de la sintomatología. La cimetidina y la hidroxicina son los antihistamínicos más estudiados en el SDV³⁵. El mecanismo por el que pueden mejorar los síntomas, así como los cambios histológicos que se producen en la vejiga, no están del todo claros^{36,37}.

4.2.2. Antidepresivos

La amitriptilina es un antidepresivo tricíclico, de eficacia comprobada en el dolor crónico neuropático. Es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina y adrenalina. La tasa de respuesta es de aproximadamente un 55-63%, siendo dosis dependiente. A mayor dosis, mayor respuesta y mayor es el riesgo de abandono por efectos adversos, como visión borrosa, sequedad de boca o estreñimiento, que pueden aparecer hasta en el 93 % de los pacientes^{30,38,39}.

4.2.3. Inmunosupresores

No está recomendado el uso de corticoides a largo plazo para el manejo de los síntomas del SDV.

El metotrexato y la ciclosporina han demostrado mejorar el dolor, pero no los síntomas de llenado, y están indicados en los pacientes con lesión de Hunner^{2,5}.

Recientemente, se ha estudiado la respuesta de los pacientes con SDV a la administración de certolizumab pegol, un inmunomodulador que, en ensayos clínicos, tiene una reducción de la percepción del dolor del 30%, comparado con placebo⁴⁰.

4.2.4. Pentosan Polisulfato de Sodio

Es un heparinoide cuyo mecanismo de acción no está del todo claro. Está disponible en presentaciones para uso oral o endovesical y su principal efecto es la recuperación de la barrera de glucosaminoglicanos en la mucosa vesical. El tratamiento mejora los síntomas de dolor, urgencia y frecuencia después de 1-3 meses. Tras 3 meses de tratamiento, se ha observado que el 50% de los pacientes mantienen la mejoría hasta 18-22 meses^{3,27}.

4.3. Instilaciones endovesicales

Las instilaciones vesicales son uno de los pilares principales del tratamiento del SDV. Los fármacos que han demostrado diferentes grados de eficacia son los glucosaminoglicanos, los anestésicos locales y el diimetilsulfóxido (DMSO).

Documento de Recomendaciones sobre el Uso de las Instilaciones Endovesicales de Ácido Hialurónico en el Síndrome de Dolor Vesical

4.3.1. Glucosaminoglicanos

Dentro de los glucosaminoglicanos (GAGs), encontramos la heparina sódica, el ácido hialurónico (AH) y el condroitín sulfato (CS).

El aumento de AH en la orina de los pacientes con SDV pone en evidencia una alteración en la barrera de GAGs a nivel vesical. La disminución o ausencia de esta barrera se considera fundamental en la fisiopatogenia del dolor vesical, ya que permite la difusión del ion potasio urinario a la pared vesical, estimulando las fibras nerviosas tipo C. Este estímulo es el causante del dolor y la sintomatología urinaria. Uno de los objetivos del tratamiento del SDV es reponer la capa protectora de GAGs, mediante el uso de preparados para instilaciones endovesicales.

El tratamiento endovesical con AH produce una respuesta clínica heterogénea, tanto en eficacia como en el tiempo en el que esta respuesta se mantiene. Si tenemos en cuenta la eficacia, el 76% de los pacientes presentan una remisión satisfactoria de los síntomas, pero con una duración del efecto variable⁴¹. La respuesta puede mantenerse en casi la mitad de los pacientes durante 3 meses. El 50% y 30% de los pacientes mantienen una respuesta aceptable a los 3 y 6 meses, respectivamente^{30,42}. El uso de GAGs está recomendado por su eficacia y por presentar un perfil de seguridad aceptable. Para valorar la respuesta, es aconsejable el uso de herramientas diagnósticas, como el diario miccional, cuestionarios específicos validados y la escala visual analógica del dolor^{43,44}.

4.3.2. Anestésicos Locales

La lidocaína endovesical, asociada o no a una sustancia alcalinizante como el bicarbonato de sodio, mejora los síntomas, principalmente el dolor. Su uso está recomendado como tratamiento puntual en crisis de dolor agudo o como coadyuvante a otros tratamientos endovesicales.

4.3.3. Dimetilsulfóxido (DMSO)

Tiene un mecanismo de acción en el dolor vesical aún desconocido. Existen hipótesis sobre cuál podría ser el efecto por el que produce una reducción de los síntomas; se ha relacionado con una disminución de la inflamación y un aumento de la relajación vesical⁴⁵. La mayoría de los estudios demuestran buenos resultados, con mejoría significativa respecto al placebo, pero cuentan con un número escaso de pacientes y un seguimiento variable, por lo que su uso no está estandarizado³⁰.

Las terapias intravesicales pueden asociarse a fisioterapia y otros tratamientos orales, cuando fracasan éstas en monoterapia.

4.4. Tratamientos Invasivos

4.4.1. Hidrodistensión Vesical bajo Anestesia

Existe escasa evidencia acerca de los efectos que produce la hidrodistensión vesical endoscópica bajo anestesia en los pacientes con SDV. Su uso está recomendado en el diagnóstico, ya que como tratamiento ofrece mejoras variables y de una duración limitada, por lo que no está recomendada como monoterapia^{5,46,47}.

Documento de Recomendaciones sobre el Uso de las Instilaciones Endovesicales de Ácido Hialurónico en el Síndrome de Dolor Vesical

4.4.2. Toxina Botulínica

La toxina botulínica es una potente neurotoxina producida por el *Clostridium botulinum*. Su principal efecto es la inhibición presináptica de la liberación de neurotransmisores y neuropéptidos, como la acetilcolina, la sustancia P y el óxido nítrico. Esto produce una reducción de la sensibilidad a nivel vesical, que se traduce en una mejoría clínica, lo que sugiere que puede tener un mayor efecto sobre la vía sensitiva⁴⁸⁻⁵⁰.

No hay ninguna dosis recomendada, ya que su uso para este fin no se incluye en ficha técnica.

La combinación de hidrodistensión vesical e inyección endovesical de toxina botulínica produce una reducción de la frecuencia miccional, la urgencia y el dolor en el 77% de los pacientes. Aunque lo habitual es la necesidad de retratamiento cada 6 meses, estos resultados pueden durar hasta 2 años⁵¹.

4.4.3. Tratamiento endoscópico

La ablación endoscópica está indicada cuando se identifican las lesiones de Hunner⁵². Se han publicado mejoría de los síntomas de hasta el 89% y una duración de la mejoría de hasta 3 años⁵³⁻⁵⁵. Los resultados se observan al tercer día tras la cirugía. Se produce una reducción de la urgencia, la nocturia, el dolor y la frecuencia miccional. Es posible que se requieran retratamientos para lograr mantener estos efectos.

La utilización de corticoides inyectados en la lesión de Hunner puede ser una opción terapéutica frente a la ablación mediante resección o electrocoagulación^{1,56}.

4.4.4. Bloqueo Neuromuscular

En determinados casos se han utilizado bloqueos neuromusculares, pero no han demostrado claramente mejorar el dolor, la frecuencia miccional y la nocturia⁵².

4.4.5. Cirugía

Cuando las medidas conservadoras, las terapias endovesicales y los tratamientos mínimamente invasivos fracasan, se puede plantear una cistectomía supratrigonal o una cistectomía más derivación urinaria⁵⁷.

5. RECOMENDACIONES DEL GRUPO DE EXPERTOS SOBRE EL USO DE LAS INSTILACIONES ENDOVESICALES CON ÁCIDO HIALURÓNICO EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE DOLOR VESICAL

Desde hace décadas se conoce que la administración endovesical de GAGs exógenos es eficaz en el SDV. Está demostrado experimentalmente que éstos proporcionan una barrera frente a la permeabilidad en vejigas dañadas experimentalmente con protamina⁵⁸.

La terapia endovesical tiene el atractivo de tratar el proceso directamente donde se encuentra y puede ser de utilidad cuando existe intolerancia o falta de respuesta a la medicación oral⁵⁹.

Documento de Recomendaciones sobre el Uso de las Instilaciones Endovesicales de Ácido Hialurónico en el Síndrome de Dolor Vesical

Se han realizado diferentes estudios sobre el uso de AH en el SDV, con resultados discordantes, que varían desde la ausencia de eficacia hasta una mejoría muy significativa. En general, y sobre todo en la literatura norteamericana, se afirma que, a pesar de usarse estos preparados en Europa durante décadas, no existe evidencia científica para su uso. La crítica a los diferentes estudios es que no han sido controlados, se han realizado mal o tenían escaso número de pacientes. Por estas razones, hasta este momento, ningún preparado ha sido aprobado para su uso en el SDV en los Estados Unidos⁵⁹.

En respuesta a esta cuestión, se publicó un metaanálisis en 2016 donde, de forma exhaustiva, se analizaron 201 artículos. Como ocurre habitualmente en esta patología, sólo fueron válidos 12 estudios, que incluían a 390 pacientes⁶⁰. En las publicaciones estudiadas, se analizaban los resultados con AH, sólo o en combinación con condroitín sulfato (CS). El objetivo primario era la disminución del dolor en la escala visual analógica (EVA). Los dos preparados arrojaron un efecto beneficioso significativo en la mejoría del dolor, no existiendo diferencias significativas entre ambos preparados. Respecto a los objetivos secundarios (cambios en los cuestionarios específicos, volumen vesical y volumen orinado), se observó una mejoría significativa en todos ellos con ambos preparados⁶⁰.

5.1 Propiedades del Ácido Hialurónico

Se ha postulado que la instilación de la combinación de AH y CS podría ser superior a la de AH aislado. Sin embargo, en un metaanálisis reciente, no existieron diferencias significativas entre ambos productos en la mejoría del dolor, las variaciones en cuestionarios y los parámetros de capacidad vesical funcional o volumen orinado⁶⁰. La dosis de AH instilado más habitual en la literatura es de 40 mg⁶⁰. Existen presentaciones de 120 mg, 800 mg e incluso 1000mg, en función de la formulación y la concentración del producto.

Se ha diseñado recientemente una nueva molécula mediante la esterificación de AH, al añadirle un grupo bencilo (Hydeal-D®). Esta modificación hace que sea más resistente a la degradación enzimática, lo que aumenta el tiempo de permanencia en el medio hasta 40 días^{61,62} y aumenta sus propiedades hidratantes de los tejidos⁶³.

5.2 Régimen de Instilaciones

Actualmente, no se ha definido el régimen óptimo de instilación endovesical con AH. La mayoría de los autores se decantan por iniciar con una pauta de instilaciones semanales y, posteriormente, continuar con un tratamiento de mantenimiento⁴³. La frecuencia y la duración del tratamiento de inicio, así como el de mantenimiento, presentan gran variabilidad en la literatura.

Lo que está claro es que se precisan varias dosis iniciales de entrada, variando el número de instilaciones o la frecuencia del tratamiento de mantenimiento en función de la respuesta del paciente. Con este tipo de régimen, son esperables resultados positivos (remisiones de la clínica de hasta el 50% a los 5 años sin terapia adicional). En la recurrencia de síntomas, se describen mejorías clínicas hasta en el 41,7% de los pacientes con la terapia de mantenimiento⁴³.

5.1. Evidencia Científica y su lugar en las Guías Clínicas

Según la información actual disponible, el AH (solo o en combinación), sería eficaz en el control de dolor, la mejoría de la calidad de vida y la mejoría de los parámetros funcionales urinarios estudiados⁶⁰. Sin embargo, existen diferencias en la valoración del nivel de evidencia en las diferentes guías.

En Europa, la **Asociación Europea de Urología (EAU)** contemplaba el tratamiento con AH en pacientes con test de potasio positivo en su edición de 2014 de la Guía clínica de dolor pélvico, con un Nivel de Evidencia (NE) 2b. La prueba con potasio se encuentra actualmente en desuso.

Desde ese momento hasta el actual, la EAU asigna un NE 2b sólo a las instilaciones de CS. Esto está sustentado en estudios que comparaban CS sólo o con otras asociaciones (AH o pentosan polisulfato). Sin embargo, este organismo afirma que la terapia con AH intravesical, sería una terapia útil (sobre todo en la escala sexual), aunque mantiene reservas por la deficitaria calidad de los estudios con este preparado.

En su última actualización, concluye que la terapia con instilaciones endovesicales de GAGs está bien documentada y es una medida valiosa y beneficiosa, aunque asigna un grado de recomendación (GR) o calificación de fortaleza débil a esta terapia y lo indicaría exclusivamente antes de otras terapias más invasivas. Por último, reflexiona sobre la necesidad de tener un adecuado diagnóstico del subtipo y fenotipo de la cistopatía, para confirmar el efecto real del tratamiento en función del tipo de SDV⁵.

La **Sociedad Internacional de Continencia (ICS)** considera que la instilación de AH es una terapia efectiva para disminuir el dolor y mejorar parámetros funcionales en el SDV, en ausencia de efectos secundarios significativos. Los tratamientos previos o la presencia de lesiones de Hunner no modificarían el efecto del tratamiento con las instilaciones de AH. Sin embargo, reflexiona sobre el empeoramiento clínico gradual tras la suspensión del tratamiento. Esto podría modificarse asociando la instilación con la hidrodistensión vesical bajo anestesia, aunque no hay evidencia sólida al respecto. Asigna un NE 1 a la instilación de AH y un GR C¹.

En pacientes refractarias, se ha ensayado la asociación de AH y lidocaína alcalinizada frente a la instilación aislada de AH, demostrando una respuesta más rápida la combinación. En ambos tratamientos desapareció el efecto con el paso del tiempo de forma similar⁶⁴.

En Estados Unidos, a pesar de no disponer de estos productos, la **Guía de la Asociación Americana de Urología (AUA)** propone el uso de instilaciones con GAGs para el tratamiento del SDV en segunda línea^{2,59}.

La **Guía Asiática de Urología** asigna al tratamiento con AH un NE 4 y un GR C. Sostiene, además, que este tratamiento podría aportar una mejoría moderada duradera sin toxicidad significativa⁴.

Documento de Recomendaciones sobre el Uso de las Instilaciones Endovesicales de Ácido Hialurónico en el Síndrome de Dolor Vesical

Uso de AH endovesical en SDV Guías/Instituciones	NE	GR
EAU ⁵		Débil
ICS ¹	1	C
AUA ²		2ª línea
Guía Asiática de Urología ⁴	4	C

Tabla 1: Nivel de evidencia (NE) y grado de recomendación (GR) de las instilaciones endovesicales de ácido hialurónico (AH), según diversas Guías Clínicas Internacionales

5.2. Recomendaciones según la Evidencia Científica

Tras la revisión de la literatura realizada, desde la Asociación Española de Urología (AEU) hemos querido establecer un Documento de Consenso en el tratamiento del SDV con instilaciones endovesicales de AH, con el propósito de sintetizar la evidencia científica disponible y proponer un plan de trabajo consensuado.

El grupo de expertos de la AEU, según se extrae de la evidencia científica, establece las siguientes conclusiones:

1. Las instilaciones endovesicales de AH son efectivas en el tratamiento del SDV, con diferentes niveles de evidencia y grados de recomendación, en función de las diferentes Guías Clínicas.
2. Las instilaciones son seguras, sin efectos secundarios significativos.
3. La dosis de AH más habitual en la literatura es de 40 mg. Sin embargo, existen formulaciones que varían desde 120 mg a 1000 mg.
4. Habitualmente, se realizan varias sesiones iniciales semanales, seguidas de un tratamiento de mantenimiento, generalmente mensual. No está establecida la duración de ambos ciclos de tratamiento. La evolución del paciente nos orientará en la pauta de forma individual.
5. En pacientes con SDV refractarias a la terapia oral o con clínica grave, el tratamiento con AH endovesical, sólo o combinado con lidocaína alcalinizada, puede ser de utilidad.
6. Estudiar la eficacia del tratamiento combinado de hidrodistensión vesical bajo anestesia general con instilación de AH.

5.3. Recomendaciones del Grupo de Expertos

Está claro que no disponemos del tratamiento etiológico del SDV, por lo que los tratamientos serán sintomáticos y paliativos, e irán encaminados a aliviar el dolor,

Documento de Recomendaciones sobre el Uso de las Instilaciones Endovesicales de Ácido Hialurónico en el Síndrome de Dolor Vesical

mejorar la clínica urinaria y la calidad de vida. En este sentido, las instilaciones endovesicales tienen un papel destacado. El perfil de eficacia, unido a los escasos efectos secundarios, hacen de esta terapia una buena opción en el manejo de este proceso.

Los resultados heterogéneos en los diferentes estudios en el SDV posiblemente provengan de la falta de una correcta clasificación del tipo de cistopatía incluido dentro del diagnóstico de SDV. La realización de cistoscopia con distensión y toma de biopsia bajo anestesia corregiría este diagnóstico en un alto porcentaje de los casos. Esto nos permitiría descartar otras enfermedades con sintomatología similar y tipificar adecuadamente el subtipo de cistopatía.

Por tanto, desde este grupo de trabajo proponemos:

1. Disponer de un diagnóstico de subtipo y fenotipo de la cistopatía. Esto sería de especial utilidad si se va a realizar un estudio de la eficacia de este tipo de preparados.
2. Realizar estudios adecuados para establecer la dosis, la periodicidad y la duración óptimas para conseguir una mayor eficiencia.
3. Estudiar el papel del AH endovesical en casos refractarios a diferentes tratamientos o con clínica grave.
4. Analizar el papel del AH endovesical en el SDV con lesión de Hunner.

Asimismo, proponemos las siguientes recomendaciones para el tratamiento con instilaciones endovesicales de AH en el SDV:

1. Tratamiento de inicio: instilación semanal, con un mínimo de 6 semanas.

- No utilizar profilaxis antibiótica en las instilaciones. En caso de sospecha de infección urinaria, realizar urocultivo y posponer la instilación.
- Micción previa del paciente.
- Mínimo 30 minutos debe permanecer el paciente sin orinar con la instilación; no se precisan cambios posturales.
- Cateterismo con sonda de baja fricción de 12-14Ch.
- En caso de dolor uretral asociado, se recomienda instilación desde el meato.
- En pacientes muy sintomáticos, se puede añadir la lidocaína alcalinizada a la instilación, diluida según la capacidad vesical de la paciente. La dosificación habitual es de 30ml de lidocaína al 5% más 1 ampolla de bicarbonato 0,6M en 50-100cc de suero salino.

2. Reevaluación:

- Revisión a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio del tratamiento.
- Se recomienda su realización mediante cuestionarios validados (BPIC-SS, ver anexo 1) y valoración clínica.

Documento de Recomendaciones sobre el Uso de las Instilaciones Endovesicales de Ácido Hialurónico en el Síndrome de Dolor Vesical

3. Tratamiento de mantenimiento: en función de la respuesta clínica, se harán instilaciones periódicas (habitualmente, mensuales).

- Podría iniciarse con una pauta cada 15 días durante el primer mes.
- La duración, la frecuencia y la suspensión del tratamiento serán establecidos en función de la respuesta clínica del paciente.

6. ANEXO I: CUESTIONARIO BLADDER PAIN/INTERSTITIAL CYSTITIS-SYMPATOM SCORE (BPIC-SS), VERSIÓN ESPAÑOLA VALIDADA⁶⁵

Cuando conteste las preguntas que figuran a continuación, piense en los ÚLTIMOS 7 DÍAS.
Por favor, conteste a TODAS las preguntas.

	Nunca	Casi nunca	A veces	Casi siempre	Siempre
En los últimos 7 días, ¿con qué frecuencia ha orinado porque sentía dolor en la vejiga?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
En los últimos 7 días, ¿con qué frecuencia ha sentido que todavía tenía necesidad de orinar justo después de haber orinado?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
En los últimos 7 días, ¿con qué frecuencia ha orinado para evitar que empeorara el dolor en la vejiga?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
En los últimos 7 días, ¿con qué frecuencia ha tenido una sensación de presión en la vejiga?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
En los últimos 7 días, ¿con qué frecuencia ha tenido dolor en la vejiga?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4
En los últimos 7 días, ¿cuánto le ha molestado el hecho de orinar con frecuencia durante el día?	Nada <input type="checkbox"/> 0	Poco <input type="checkbox"/> 1	Algo <input type="checkbox"/> 2	Moderada-mente <input type="checkbox"/> 3	Mucho <input type="checkbox"/> 4
En los últimos 7 días, ¿cuánto le ha molestado el tener que levantarse por la noche para orinar?	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4

Seleccione el número que mejor describa el peor dolor que haya tenido en la vejiga en los últimos 7 días.

Sin dolor en la vejiga						El peor dolor posible en la vejiga				
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein AJ, editores. Incontinence: 6th International Consultation on Incontinence, Tokyo, September 2016. 6th ed. International Continence Society; 2017.
2. Hanno PM, Erickson D, Moldwin R, Faraday MM, American Urological Association. Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: AUA guideline amendment. *J Urol*. mayo de 2015;193(5):1545-53.
3. Cox A, Golda N, Nadeau G, Curtis Nickel J, Carr L, Corcos J, et al. CUA guideline: Diagnosis and treatment of interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Can Urol Assoc J J Assoc Urol Can*. junio de 2016;10(5-6):E136-55.
4. Homma Y, Ueda T, Tomoe H, Lin AT, Kuo H-C, Lee M-H, et al. Clinical guidelines for interstitial cystitis and hypersensitive bladder updated in 2015. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc*. julio de 2016;23(7):542-9.
5. Engeler, Daniel, Baranowski AP, Berghmans B, Borovicka J, Cottrell AM, Dinis-Oliveira P, et al. EAU Guidelines: Chronic Pelvic Pain [Internet]. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. Arnhem, The Netherlands: EAU Guidelines Office; 2021 [citado 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://uroweb.org/guideline/chronic-pelvic-pain/>
6. Gupta P, Gaines N, Sirls LT, Peters KM. A multidisciplinary approach to the evaluation and management of interstitial cystitis/bladder pain syndrome: an ideal model of care. *Transl Androl Urol*. diciembre de 2015;4(6):611-9.
7. Yamada Y, Nomiya A, Niimi A, Igawa Y, Ito T, Tomoe H, et al. A survey on clinical practice of interstitial cystitis in Japan. *Transl Androl Urol*. octubre de 2015;4(5):486-90.
8. Shoskes DA, Nickel JC, Dolinga R, Prots D. Clinical phenotyping of patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome and correlation with symptom severity. *Urology*. marzo de 2009;73(3):538-42; discussion 542-543.
9. Parsons JK, Parsons CL. The historical origins of interstitial cystitis. *J Urol*. enero de 2004;171(1):20-2.
10. Esteban M, Adot JM, Arlandis S, Peri L, Prieto L, Salinas J, et al. Recommendations for the Diagnosis and Management of Bladder Pain Syndrome. Spanish Urological Association Consensus Document. *Actas Urol Esp*. octubre de 2015;39(8):465-72.
11. Humbría Mendiola A, Carmona L, Peña Sagredo JL, Ortiz AM. Impacto poblacional del dolor lumbar en España: resultados del estudio EPISER. *Rev Esp Reumatol*. 1 de diciembre de 2002;29(10):471-8.
12. Pérez C, Ribera MV, Gálvez R, Micó JA, Barutell C, Failde I, et al. High prevalence of confirmed, but also of potential and believed, neuropathic pain in pain clinics. *Eur J Pain Lond Engl*. marzo de 2013;17(3):347-56.
13. Martín, E, Woolf, AD, Zeidler, H, Haglund, U, Carr, AJ. Evaluación del dolor musculoesquelético crónico en la población adulta española y su manejo en Atención Primaria: actitudes, percepción del estado de salud y uso de recursos sanitarios. *SEMERGEN*. 2005;31(11):508-15.
14. Failde I, Dueñas M. Manual de Medicina del Dolor de SED Sociedad Española del Dolor [Internet]. 1ª. Médica Panamericana; 2016 [citado 19 de abril de 2021]. 542 p. Disponible en: <https://www.medicapanamericana.com/es/libro/manual-de-medicina-del-dolor-incluye-version-digital>

**Documento de Recomendaciones sobre el Uso de las Instilaciones Endovesicales de
Ácido Hialurónico en el Síndrome de Dolor Vesical**

15. Caramés M, Navarro M. Costes del tratamiento del dolor versus su no tratamiento. Aproximación a la realidad de Portugal y España. *Soc Esp Dolor*. 2017;24:1-9.
16. Datos del dolor crónico en España [Internet]. [citado 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.dolor.com/es-es/para-sus-pacientes/tipos-de-dolor/datos-dolor-cronico-espana>
17. Breivik H, Collett B, Ventafridda V, Cohen R, Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain Lond Engl*. mayo de 2006;10(4):287-333.
18. Lifford KL, Curhan GC. Prevalence of painful bladder syndrome in older women. *Urology*. marzo de 2009;73(3):494-8.
19. Bade JJ, Rijcken B, Mensink HJ. Interstitial cystitis in The Netherlands: prevalence, diagnostic criteria and therapeutic preferences. *J Urol*. diciembre de 1995;154(6):2035-7; discussion 2037-2038.
20. Hanno PM, Staskin DR, Krane RJ, Wein AJ, editores. *Interstitial Cystitis* [Internet]. London: Springer-Verlag; 1990 [citado 19 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.springer.com/gp/book/9783540195986>
21. Oravisto KJ. Epidemiology of interstitial cystitis. *Ann Chir Gynaecol Fenn*. 1975;64(2):75-7.
22. Temml C, Wehrberger C, Riedl C, Ponholzer A, Marszalek M, Madersbacher S. Prevalence and correlates for interstitial cystitis symptoms in women participating in a health screening project. *Eur Urol*. marzo de 2007;51(3):803-8; discussion 809.
23. Leppilahti M, Sairanen J, Tammela TLJ, Aaltomaa S, Lehtoranta K, Auvinen A, et al. Prevalence of clinically confirmed interstitial cystitis in women: a population based study in Finland. *J Urol*. agosto de 2005;174(2):581-3.
24. Jones CA, Nyberg L. Epidemiology of interstitial cystitis. *Urology*. mayo de 1997;49(5A Suppl):2-9.
25. Clemens JQ, Meenan RT, Rosetti MCO, Gao SY, Calhoun EA. Prevalence and incidence of interstitial cystitis in a managed care population. *J Urol*. enero de 2005;173(1):98-102; discussion 102.
26. Ibrahim IA, Diokno AC, Killinger KA, Carrico DJ, Peters KM. Prevalence of self-reported interstitial cystitis (IC) and interstitial-cystitis-like symptoms among adult women in the community. *Int Urol Nephrol*. 2007;39(2):489-95.
27. Nickel JC, Teichman JMH, Gregoire M, Clark J, Downey J. Prevalence, diagnosis, characterization, and treatment of prostatitis, interstitial cystitis, and epididymitis in outpatient urological practice: the Canadian PIE Study. *Urology*. noviembre de 2005;66(5):935-40.
28. Berry SH, Elliott MN, Suttrop M, Bogart LM, Stoto MA, Eggers P, et al. Prevalence of symptoms of bladder pain syndrome/interstitial cystitis among adult females in the United States. *J Urol*. agosto de 2011;186(2):540-4.
29. Song Y, Zhang W, Xu B, Hao L, Song J. Prevalence and correlates of painful bladder syndrome symptoms in Fuzhou Chinese women. *Neurourol Urodyn*. 2009;28(1):22-5.
30. Colemeadow J, Sahai A, Malde S. Clinical Management of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis: A Review on Current Recommendations and Emerging Treatment Options. *Res Rep Urol*. 2020;12:331-43.

**Documento de Recomendaciones sobre el Uso de las Instilaciones Endovesicales de
Ácido Hialurónico en el Síndrome de Dolor Vesical**

31. Ackerman AL, Lee UJ, Jellison FC, Tan N, Patel M, Raman SS, et al. MRI suggests increased tonicity of the levator ani in women with interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int Urogynecology J.* enero de 2016;27(1):77-83.
32. FitzGerald MP, Payne CK, Lukacz ES, Yang CC, Peters KM, Chai TC, et al. Randomized multicenter clinical trial of myofascial physical therapy in women with interstitial cystitis/painful bladder syndrome and pelvic floor tenderness. *J Urol.* junio de 2012;187(6):2113-8.
33. Langford CF, Udvari Nagy S, Ghoniem GM. Levator ani trigger point injections: An underutilized treatment for chronic pelvic pain. *Neurourol Urodyn.* 2007;26(1):59-62.
34. Williams AC de C, Eccleston C, Morley S. Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 14 de noviembre de 2012;11:CD007407.
35. Theoharides TC, Sant GR. Hydroxyzine therapy for interstitial cystitis. *Urology.* mayo de 1997;49(5A Suppl):108-10.
36. Dasgupta P, Sharma SD, Womack C, Blackford HN, Dennis P. Cimetidine in painful bladder syndrome: a histopathological study. *BJU Int.* agosto de 2001;88(3):183-6.
37. Thilagarajah R, Witherow RO, Walker MM. Oral cimetidine gives effective symptom relief in painful bladder disease: a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial. *BJU Int.* febrero de 2001;87(3):207-12.
38. Foster HE, Hanno PM, Nickel JC, Payne CK, Mayer RD, Burks DA, et al. Effect of amitriptyline on symptoms in treatment naïve patients with interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *J Urol.* mayo de 2010;183(5):1853-8.
39. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 17 de octubre de 2007;(4):CD005454.
40. Bosch PC. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Certolizumab Pegol in Women with Refractory Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Eur Urol.* noviembre de 2018;74(5):623-30.
41. Neuhaus J, Schwalenberg T. Intravesical treatments of bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Nat Rev Urol.* diciembre de 2012;9(12):707-20.
42. Dawson TE, Jamison J. Intravesical treatments for painful bladder syndrome/ interstitial cystitis. *Cochrane Incontinence Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 17 de octubre de 2007 [citado 19 de abril de 2021]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006113.pub2>
43. Engelhardt PF, Morakis N, Daha LK, Esterbauer B, Riedl CR. Long-term results of intravesical hyaluronan therapy in bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecology J.* abril de 2011;22(4):401-5.
44. Morales A, Emerson L, Nickel JC, Lundie M. Intravesical hyaluronic acid in the treatment of refractory interstitial cystitis. *J Urol.* julio de 1996;156(1):45-8.
45. Rawls WF, Cox L, Rovner ES. Dimethyl sulfoxide (DMSO) as intravesical therapy for interstitial cystitis/bladder pain syndrome: A review. *Neurourol Urodyn.* septiembre de 2017;36(7):1677-84.
46. Ottem DP, Teichman JMH. What is the value of cystoscopy with hydrodistension for interstitial cystitis? *Urology.* septiembre de 2005;66(3):494-9.

**Documento de Recomendaciones sobre el Uso de las Instilaciones Endovesicales de
Ácido Hialurónico en el Síndrome de Dolor Vesical**

47. Kuo H-C, Chancellor MB. Comparison of intravesical botulinum toxin type A injections plus hydrodistention with hydrodistention alone for the treatment of refractory interstitial cystitis/painful bladder syndrome. *BJU Int.* septiembre de 2009;104(5):657-61.
48. Chen J-L, Kuo H-C. Clinical application of intravesical botulinum toxin type A for overactive bladder and interstitial cystitis. *Investig Clin Urol.* febrero de 2020;61(Suppl 1):S33-42.
49. Giannantoni A, Mearini E, Del Zingaro M, Proietti S, Porena M. Two-year efficacy and safety of botulinum a toxin intravesical injections in patients affected by refractory painful bladder syndrome. *Curr Drug Deliv.* enero de 2010;7(1):1-4.
50. Wein AJ. Re: Update on the Pathophysiology of Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *J Urol.* septiembre de 2020;204(3):625.
51. Pinto R, Lopes T, Frias B, Silva A, Silva JA, Silva CM, et al. Trigonal injection of botulinum toxin A in patients with refractory bladder pain syndrome/interstitial cystitis. *Eur Urol.* septiembre de 2010;58(3):360-5.
52. Imamura M, Scott NW, Wallace SA, Ogah JA, Ford AA, Dubos YA, et al. Interventions for treating people with symptoms of bladder pain syndrome: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 30 de julio de 2020;7:CD013325.
53. Ko KJ, Cho WJ, Lee Y-S, Choi J, Byun HJ, Lee K-S. Comparison of the Efficacy Between Transurethral Coagulation and Transurethral Resection of Hunner Lesion in Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome Patients: A Prospective Randomized Controlled Trial. *Eur Urol.* mayo de 2020;77(5):644-51.
54. Ryu J, Pak S, Song M, Chun J-Y, Hong S, Choo M-S. Elimination of Hunner's Ulcers by Fulguration in Patients With Interstitial Cystitis: Is It Effective and Long Lasting? *Korean J Urol.* noviembre de 2013;54(11):767-71.
55. Whitmore KE, Fall M, Sengiku A, Tomoe H, Logadottir Y, Kim YH. Hunner lesion versus non-Hunner lesion interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *Int J Urol Off J Jpn Urol Assoc.* junio de 2019;26 Suppl 1:26-34.
56. Jiang T, Zhou X, Chen Z, Xiong T, Fu J, Liu Z, et al. Clinical efficacy of submucosal injection of triamcinolone acetonide in the treatment of type II/III interstitial cystitis/bladder pain syndrome. *BMC Urol [Internet].* 30 de marzo de 2020 [citado 29 de abril de 2021];20. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7106786/>
57. Osman NI, Bratt DG, Downey AP, Esperto F, Inman RD, Chapple CR. A Systematic Review of Surgical interventions for the Treatment of Bladder Pain Syndrome/Interstitial Cystitis. *Eur Urol Focus.* marzo de 2020;S2405456920300717.
58. Nickel JC, Downey J, Morales A, Emerson L, Clark J. Relative efficacy of various exogenous glycosaminoglycans in providing a bladder surface permeability barrier. *J Urol.* agosto de 1998;160(2):612-4.
59. Hanno PM. Bladder Pain Syndrome (Interstitial Cystitis) and Related Disorders. En: *Campbell's Urology.* 12th ed. Elsevier; 2020. p. 357-401.
60. Pyo J-S, Cho WJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Intravesical Hyaluronic Acid and Hyaluronic Acid/Chondroitin Sulfate Instillation for Interstitial Cystitis/Painful Bladder Syndrome. *Cell Physiol Biochem Int J Exp Cell Physiol Biochem Pharmacol.* 2016;39(4):1618-25.
61. Campoccia D, Doherty P, Radice M, Brun P, Abatangelo G, Williams DF. Semisynthetic resorbable materials from hyaluronan esterification. *Biomaterials.* diciembre de 1998;19(23):2101-27.

**Documento de Recomendaciones sobre el Uso de las Instilaciones Endovesicales de
Ácido Hialurónico en el Síndrome de Dolor Vesical**

62. Turner NJ, Kielty CM, Walker MG, Canfield AE. A novel hyaluronan-based biomaterial (Hyaff-11) as a scaffold for endothelial cells in tissue engineered vascular grafts. *Biomaterials*. diciembre de 2004;25(28):5955-64.
63. Nappi RE, Kotek M, Brešťanský A, Giordan N, Tramentozzi E. Effectiveness of hyaluronate-based pessaries in the treatment of vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric J Int Menopause Soc*. octubre de 2020;23(5):519-24.
64. Lv Y-S, Zhou H-L, Mao H-P, Gao R, Wang Y-D, Xue X-Y. Intravesical hyaluronic acid and alkalized lidocaine for the treatment of severe painful bladder syndrome/interstitial cystitis. *Int Urogynecology J*. diciembre de 2012;23(12):1715-20.
65. Arlandis S, Franco A, Mora AM, Rebollo P. Validation of the Spanish version of the Bladder Pain/Interstitial Cystitis-Symptom Score (BPIC-SS) questionnaire. A useful tool for the diagnosis of bladder pain syndrome. *Actas Urol Esp*. septiembre de 2018;42(7):457-64.